

PCT

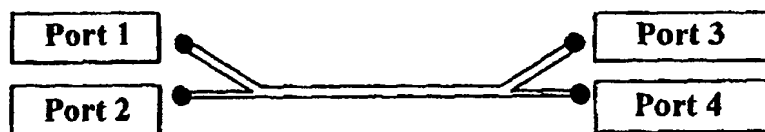
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : B01J 19/00, C07B 39/00		A1	(11) International Publication Number: WO 99/22857
			(43) International Publication Date: 14 May 1999 (14.05.99)
(21) International Application Number: PCT/GB98/03285 (22) International Filing Date: 5 November 1998 (05.11.98) (30) Priority Data: 9723260.7 5 November 1997 (05.11.97) GB (71) Applicant (for all designated States except US): BRITISH NUCLEAR FUELS PLC [GB/GB]; Risley, Warrington, Cheshire WA3 6AS (GB). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): HARSTON, Paul [GB/GB]; B516, BNFL Springfield Works, Salwick, Preston PR4 0XJ (GB). ATHERTON, Malcolm, John [GB/GB]; Springfields, Salwick, Preston PR4 0XJ (GB). HOLMES, Robert, G., G. [GB/GB]; Westlakes Research Institute, Westlakes Science & Technology Park, Moor Row, Cumbria CA24 3JZ (GB). CHAMBERS, Richard, Dickinson [GB/GB]; University of Durham, Dept. of Chemistry, South Road, Durham DH1 3LE (GB). SPINK, Robert [GB/GB]; University of Durham, Dept. of Chemistry, South Road, Durham DH1 3LE (GB). (74) Agent: HARRISON GODDARD FOOTE; Belmont House, 20 Wood Lane, Leeds LS6 2AE (GB).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	

(54) Title: A METHOD OF PERFORMING A CHEMICAL REACTION



(57) Abstract

According to the present invention there is provided a method of carrying out a chemical reaction between at least two fluids, the method comprising providing respective flow paths for the at least two fluids, said flow paths communicating with each other in a region in which the at least two fluids may contact each other, and flowing the at least two fluids along said flow paths such that in said region the at least two fluids contact each other and a chemical reaction occurs between them, said region having a width perpendicular to the direction of flow in the range 10–10,000 micrometres. It has been found that using a so-called "microreactor", that is a reactor having dimensions perpendicular to the flow direction of less than 10,000 micrometres, according to the present method, improved control over a fluid chemical reaction can be achieved, which can result in significant improvements in reaction product yield and/or purity as well as other benefits. The present method has been found to be particularly beneficial for fluorination reactions.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-521816

(P2001-521816A)

(43) 公表日 平成13年11月13日 (2001. 11. 13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
B 0 1 J 19/00		B 0 1 J 19/00	Z 4 G 0 7 5
C 0 7 B 61/00		C 0 7 B 61/00	C 4 H 0 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁)

(21) 出願番号	特願2000-518778(P2000-518778)	(71) 出願人	ブリティッシュ・ニュークリア・フューエルズ・パブリック・リミテッド・カンパニー
(86) (22) 出願日	平成10年11月5日 (1998. 11. 5)		イギリス国、ダブリューエイ3 6エイエス チェシャー、ウォリントン、リズリー (番地なし)
(85) 翻訳文提出日	平成12年5月8日 (2000. 5. 8)	(72) 発明者	ハーストン、ポール
(86) 国際出願番号	P C T / G B 9 8 / 0 3 2 8 5		イギリス国、ピーアール4 0エックスジエイ プレストン、ソルウィック、ビーエヌエフエル・スプリングフィールド・ワークス、ビー516
(87) 国際公開番号	W O 9 9 / 2 2 8 5 7	(74) 代理人	弁理士 奥山 尚一 (外2名)
(87) 国際公開日	平成11年5月14日 (1999. 5. 14)		
(31) 優先権主張番号	9 7 2 3 2 6 0 . 7		
(32) 優先日	平成9年11月5日 (1997. 11. 5)		
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学反応実施方法

(57) 【要約】

本発明によると、各々の流路に少なくとも二の流体を供給し、該流路は少なくとも二の流体が接する領域において通じており、該少なくとも二の流体が接する領域で、該少なくとも二の流体の間で化学反応が起こるように、該流路に沿って該少なくとも二の流体を流し、該領域が流れ方向に対して垂直に、10から10,000マイクロメートルの範囲の幅を有することを含む、少なくとも二の流体の間で化学反応を実施する方法が提供される。本発明によると、流れ方向に対して垂直に10,000マイクロメートル未満の寸法をもついわゆるマイクロリアクターを用いることで、流体化学反応の制御が向上し、その結果、そのほかの利点だけでなく、反応生成物の収率または／および純度の著しい向上を含む流体反応の制御を向上させることができることがわかった。この方法は特にフッ素化反応において有利であることがわかった。

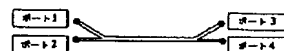


Fig. 1

【特許請求の範囲】

○【請求項1】 流路の各々に少なくとも二の流体を供給し、該流路は少なくとも二の流体が接する領域において通じており、該少なくとも二の流体が接する領域で、該少なくとも二の流体の間で化学反応が起こるように該流路に沿って該少なくとも二の流体を流し、該領域が流れの方向に対して垂直に10から10,000マイクロメートルの範囲の幅を有することを含む、少なくとも二の流体の間で化学反応を実施する化学反応実施方法。

【請求項2】 前記幅が10から500マイクロメートルの範囲である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記幅が10から200マイクロメートルの範囲である、請求項1に記載の方法。

○【請求項4】 少なくとも二の混和性の流体が、おのおの独立して液体、気体、または超臨界流体である、請求項1から3のいずれかに記載の方法。

【請求項5】 エネルギーが前記領域に外部供給源から供給される、請求項1から4のいずれかに記載の方法。

【請求項6】 エネルギーが熱、光、電気エネルギーの少なくとも一である、請求項5に記載の方法。

【請求項7】 エネルギーが反応を開始させるために提供される、請求項5および6に記載の方法。

【請求項8】 冷却が前記領域に適用される、請求項1から4のいずれかに記載の方法。

【請求項9】 反応が完了し、中間生成物を単離する前に反応を失活させる、請求項1から8のいずれかに記載の方法。

○【請求項10】 前記領域または該領域の近傍に固体触媒が位置する、請求項1から9のいずれかに記載の方法。

【請求項11】 少なくとも二の混和性の流体のうちの少なくとも一が危険性または爆発性である、請求項1から10のいずれかに記載の方法。

【請求項12】 反応がフッ素化反応であり、少なくとも二の混和性の流体のうちの一方がフッ素化される化合物を含み、少なくとも二の混和性の流体のう

ちもう一方がフッ素化試薬を含む、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】 フッ素化試薬がフッ素ガスである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】 上記領域に実質的に流体のうちの一の流路全体が含まれる、請求項 1 から 13 のいずれかに記載の方法。

【請求項 15】 上記領域に、上記流体のうちの一角が、実質的にもう一方またはそれ以外の流体を流路に対して横切る方向で囲むように配置されている、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】 上記領域の幅が0.75 mmから0.1 mmである、請求項 1 から 15 のいずれかに記載の方法。

【請求項 17】 上記領域の幅が0.5 mmから0.2 mmである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】 上記領域の長さが150 mmから20 mmである、請求項 1 から 17 のいずれかに記載の方法。

【請求項 19】 上記領域の長さが100 mmから40 mmである、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】 上記領域の幅に対する長さの比が200から80である、請求項 1 から 19 のいずれかに記載の方法。

【請求項 21】 上記領域の温度が、25 °Cから-10 °Cである請求項 1 から 20 のいずれかに記載の方法。

【請求項 22】 流体が上記領域から、0.05 mから120 mの長さのチューブに送りこまれる、請求項 1 から 21 のいずれかに記載の方法。

【請求項 23】 上記チューブの長さが0.1 mから0.5 mである、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】 上記チューブ内の温度が、100 °Cから200 °Cに保たれている、請求項 22 または 23 に記載の方法。

【請求項 25】 請求項 1 に記載の複数の流路が、複数の化学反応が起こる領域を形成するように用いられた、少なくとも二の混和性の流体の間で化学反応を実施する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は化学反応を実施する方法に関し、特に少なくとも二の流体の反応に関するものである。

【0002】

化学産業および化学一般において、化学反応の制御を向上させることは、常に目標とするところである。反応制御が向上することで、例えば安全性の向上や、反応生成物の収率および／または純度の向上、有用な高活性中間生成物の単離が可能になる。とくに、試薬の混合、流体供給、熱除去／熱供給、触媒効率の制御がより向上することが望ましい。そのような制御が向上した一般的な方法が提供できれば、有利である。

【0003】

本発明によれば、各々の流路に少なくとも二の流体を供給し、該流路は少なくとも二の流体が接する領域において通じており、該少なくとも二の流体が接する領域で、該少なくとも二の流体の間で化学反応が起こるように該流路に沿って該少なくとも二の流体を流し、該領域が流れの方向に対して垂直に10から10,000マイクロメートルの範囲の幅を有することを含む、少なくとも二の流体の間で化学反応を実施する方法が提供される。

【0004】

本発明の方法によると、流れの方向に対して垂直に10,000マイクロメートル未満の大きさをもついわゆるマイクロリアクターを用いることで流体体化学反応の制御の向上が可能となり、その結果そのほかの利点だけでなく、反応生成物の収率または／および純度の著しい向上を含む流体化学反応に対する制御を改善することが可能となることがわかった。

【0005】

この反応領域は、流れの方向に垂直に定義される幅が10から10,000マイクロメートルの範囲である。その反応領域の幅は、好ましくは10から500マイクロメートルの範囲であり、さらに好ましくは10から200マイクロメートルの範囲である

【0006】

その領域の流れの方向の測定される長さは10マイクロメートルから1メートルの範囲である。最適の長さは、行われる反応の速度と用いられる流体の速度によって決まる。例えば、同じ流速において反応速度が遅い反応では反応速度がより早い反応に比べて、より長い反応領域が必要である。

○ 【0007】

本発明で典型的に用いられたマイクロリアクターは、引用により本明細書の一部をなすものとする国際公開公報WO 96/12541およびWO 96/12540に開示されたものと同様の、一般的な装置である。反応物、および生成物のインプット、アウトプットポートは、特定の反応を実施するのに適するように位置している。図1から図5に、種々のマイクロリアクターの機器構成を示した。

【0008】

国際公開公報WO 96/12541およびWO 96/12540に開示された装置はシリコンまたはガラスから形成されており、本発明で用いられるマイクロリアクターも通常のプロセス技術を用いたいくつかの材料によって製造される。例えばフッ素化反応において、マイクロリアクターはニッケル、銅、ジルコニアまたはフッ素と反応しないその他の適切な材料を用いて製造される。ある種の反応においては、ポリマー材料がマイクロリアクター形成に用いられる。

【0009】

本発明における方法の利点は、反応を実験室のスケールから稼働プラントスケールへとたやすくスケールアップができることである。反応条件は同一で、技術もただちに移転可能である。

【0010】

この反応は、液体と液体の反応、気液反応、気体と気体の反応のいずれでもよく、また超臨界流体の反応をも含む。これらの流体は互いに混和性であってもなくてもよい。

【0011】

反応制御の利点は、いくつかの特徴に起因するものであると考えられる。

【0012】

リアクターの幅が狭いことは、従来のリアクターと比べて、最終的に別の試薬

と反応する前にずっと短い距離に反応種が拡散することを意味する。これは拡散限界反応(diffusion limited reaction)においては特に重要なことである。

【0013】

反応媒体は体積に対する表面積の比率が大きい。このため発熱反応の場合にはリアクターの壁面に熱が効率的に散逸しやすく、そのため副生成物の生成が減少する傾向がある。逆に言えば、反応媒体の体積に対する表面積の比率を大きくすることで、たとえば吸熱反応や反応開始時に必要な熱を外部熱源から反応媒体に効率的に運ぶことができる。このようにマイクロリアクターは、流体反応領域からの熱除去、または領域への熱供給の効率的な手段を提供する。体積に対する表面積の比率が大きいことはまた、反応する流体の体積と比べて大きな化学的な移送(chemical transfer)のための境界領域を提供する。さらには、従来の方法を用いたときに比べて溶媒の熱損失量を低減することが可能である。

【0014】

10から10,000マイクロメートルの範囲の幅の流路を用いることで、非常に遅い流速を非常に正確に制御することができる。このようにリアクター内での滞在時間を正確に制御するだけでなく流速を正確に制御することで、高度に制御可能な反応システムを提供する。例えば、反応性の高い中間生成物を高収率で生成するように、リアクター内での滞在時間を正確に制御することができる。そのような反応性の高い中間生成物を従来の反応条件で産出することは難しかった。中間生成物はさらにその先の反応で用いられったり、リアクターから除去されたり、さらにまたはあるいは、最終生成物に到達する前に熱除去や適当な試薬を用いたその他の方法で失活させることにより反応を停止する反応に用いられる。

【0015】

本発明の方法は、エアロゾル形成のチャンスをなくし、層流の利点を有する、爆発の可能性がない液流システムを提供する。さらに、リアクターの中に温度勾配を構成することも可能である。

【0016】

本発明の方法の正確な流体制御によって、インプットする試薬をこの反応の正しい化学両論比に適合させることもできる。このことで主生成物の収率を低減さ

せる未反応試薬をほとんどまたは全く残すことなく、より効率的なコスト削減プロセスが可能になる。このことはさらに生成物に大規模な精製過程を適用する必要性を低減する。

【0017】

上記の本発明の方法は、拡散限界反応(diffusion limited reaction)において大変有利である。しかし、この方法はまた速度限界反応(kinetically limited reaction)においても有用である。

【0018】

熱を反応領域へ供給するようなエネルギーの効率的な供給に加えて、固体触媒を反応領域またはその近傍に慎重に置くことにより、反応速度もまた促進される。この促進は次に述べる二つの重要な特徴の効能により得られるものと考えられる。第一は、触媒される試薬が最終的にそれ以外の試薬と反応する前に拡散する距離が短いことで、第二に、利用可能な大きな体積に対する表面積の比率を有する流体は、流体の多くの部分から触媒が利用できる。このような拡散距離は、 Dt/l^2 で特徴づけられる。ここで、 D は拡散係数であり、 t は触媒される試薬がそれ以外の試薬と反応するまでに輸送されるのにかかる時間で、 l は拡散が起きる長さである。この触媒効果を向上させるための最適値はこれら体積に対する表面積の比率が大きいことと拡散距離の二つの要素による。明らかに、流路の寸法が小さくなるほど体積に対する表面積の比率が大きくなり、与えられた時間での最適リアクター寸法を定義する Dt/l^2 を与える。触媒される試薬の実質的な輸送(50~100%)に対して Dt/l^2 の値は0.1から1の範囲である(J Crank - The Mathematics of Diffusion - Second Edition - Oxford University Press, 1975参照)。液体の典型的な D の値は $10^{-10} \sim 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ であって、輸送時間は1秒前後であるとき、必要な長さおよびリアクターの寸法は、触媒の表面に対して通常30から100ミクロンである。

【0019】

反応速度はまた、リアクター壁面の触媒効果によっても促進される。この効果はマイクロリアクターの体積に対する表面積の比率が大きいために、従来の反応容器に比べて著しく向上している。特にこの目的のために、触媒フィルムが反応

容器の壁面に置かれ得る。またむきだしの基質の壁が触媒効果をもつ場合もある。フッ素化反応において、ある種の反応はリアクターの壁表面での金属流体との相互作用が含むように見える。その結果反応収率が上昇する。

【0020】

反応の開始は従来の化学合成法でおこなわれたのと同様に、熱、光、電気など外部の影響によって誘導されたものであり得る。反応を停止するのに、外部の影響を用いたり影響を除去したりする方法を用いる。例として、ヒーターは反応を開始させるのに用いられ、冷却装置は反応を停止させるのに用いられる。

【0021】

本発明の方法により反応制御が向上したことで、大いに限定された状況下での試薬の製造が可能になった。この制御により危険性のある試薬の製造、および制御を安全な方法で実施することが可能になった。導入用の流路内やマイクロチャンネル、マイクロリアクターそのもののの中で試薬量を低減することにより、危険性や爆発性のある試薬を扱うのに伴う潜在的な危険を低減した。

【0022】

多くの利用例にみられるように、反応に大量の流体が必要であるときには、マイクロリアクターを数多く用いることができる。多くのマイクロリアクターは比較的安価に製造でき、高度に制御された状況下で大量の流体を効率的に反応させる方法を提供する。さらに、リアクター内での反応のこのようなスケールアップは、生成物の分布は変えないままである。これは実験室のスケールからプラントスケールへとスケールアップすると生成物の分布が変わってしまう従来のバッチ方式の反応器に対して有利な点である。

【0023】

この方法は、多くの液体と液体の反応、気液反応、気体と気体の反応に適用することができる。この方法による利点がある反応には、水素化反応、酸化反応、ハロゲン化反応、アルキル化反応、アシル化反応、芳香族吸電子反応、有機金属反応、触媒反応が含まれる。しかしここに述べた種類の反応が全てではなく、他の多くの反応も本発明の方法による利点があることを留意すべきである。

【0024】

本発明の方法は、特にフッ素化反応において有効であることがわかっている。フッ素は反応性の高い毒性ガスであるが農業や製薬化学のような分野で応用され、有機フッ素化合物を製造するのに用いられる。フッ素化は従来、攪拌層の溶液中にフッ素をバブリングする事によりおこなわれてきた。フッ素が高い反応性をもち、フッ素化反応が発熱性であるという特性から、フッ素化反応は多種にわたる生成物を産出する。本発明によるマイクロリアクターを用いることは従来の大きさのリアクターに比べて、効率的な熱の散逸の制御プロセスを向上させる点で有利である。この結果、多くのフッ素化反応において収率および／または純度が向上する。一定の場合において、過剰な、および／またはきわめて高濃度のフッ素を室温で用いることが可能である。

【0025】

フッ素化に適したマイクロリアクターを図2に概略的に示す。試薬の流速は、化学量論的な反応条件になるように制御することができる。

【0026】

図2に示したリアクターは多くの反応に用いることができる。フッ素ガスはポート1からリアクターに加え、有機化合物はポート2から加える。生成物はポート3から取り出す。フッ素ガスは不活性な溶媒に溶かして、液状でポート1から加えることもできる。

【0027】

本発明の方法を用いて実施する有利な反応には、芳香族化合物のスルホン化反応や塩化チオニルを用いた塩素化反応、エステル化反応、アシル化反応が含まれる。

【0028】

カルボン酸は図2に示したシステムを用いて、塩化チオニルにより塩素化される。生成した塩酸を洗浄するのに図4に示したシステムが用いられる。カルボン酸と塩化チオニルはそれぞれポート1、2を通してシステム内に導入され、洗浄溶液の水酸化ナトリウムはポート3を通じて加えられる。生成物の塩化アシルはポート4から除去され、水層はポート5から排出される。

【0029】

上記のように生成した酸塩化物は、アルコールとの反応によるエステル生成や、有機化合物のアシル化を含むマイクロスケールでの多くの反応に用いられる。塩化チオニルはアルコールと直接反応して、塩化アルカンを生成する。

【0030】

リン酸エステルを生成するオキシ塩化リンとアルコールのように、この種の他の試薬も同様に反応する。三塩化リンはアルコールと反応して、ホスホン酸エステルを生じる。

【0031】

水素化反応は上記のフッ素化反応と同様に、有機液体を水素ガスと接触させて実施することができる。これを基にした単純なシステムの例は、ニトロベンゼンを還元してアニリンを得る方法で、ニトリルを還元してアミンを得る。例えば、トルエンアルデヒドを酸化してフタル酸を得るような、酸素を用いた酸化反応も同様のプロセスで実施することができる。

【0032】

グリニャール試薬 (Grignard reagent) が反応のために調製されているときには、グリニャール試薬のような流体有機金属試薬も本発明の方法によってマイクロリアクターで用いることができる。水のように反応を失活させる試薬は、図4に示すシステムを用いて導入することができる。

【0033】

フッ素化を含む多くの反応において有用な、図2に替わる配置を図5に示す。この場合は、流体が接する領域が、実質的に一方の流体の流路全体を含む。この配置においては、ポート2から導入された流体が、図2の実施例の場合のような層流をつくらず、ポート1から導入された流体と接触し、ただちに混合する。この配置では一方の流体が流路の壁を通過してポート3に流れ込み、もう一方の流体は流路の中央部にとどまったままである。

【0034】

図1から4に示すリアクターは、たとえばニッケルからできている。典型的な実施例において、流路は0.5 mmの幅で、40 mmの長さである。このリアクターは室温で操作され、場合によっては内径0.5 mm、長さ500 mmの加熱できるニッケル

管がアウトレットポートに付け加えられる。

【0035】

フッ素化反応では、リアクターはフッ素ガス耐性のあらゆる素材でつくることができる。ポリテトラフルオロエチレン(polytetrafluoroethylene) (PTFE) や、ポリクロロトリフルオロエチレン(polychlorotrifluoroethylene) (PCTFE)、パーフルオロアルコキシポリマー(perfluoroalkoxy polymer) (PFA)や、ニッケル、銅、アルミニウム、モネルやステンレスのような合金を用いた金属フッ化物で表層が形成されているような、フッ素ガスを通過させるあらゆる物質を用いることができる。リアクターの流路の内径は、厳密ではないが、一般的に1.0 mmから0.05 mmであり、好ましくは0.75 mmから0.1 mm、特に0.5 mmから0.2 mmである。リアクターの流路の長さは一般的には200 mmから10 mmであり、好ましくは150 mmから20 mmであり、最も好ましくは、100 mmから40 mmである。流路の長さとの内径の比は一般的には1000:1から2:1であり、好ましくは200:1から80:1である。リアクターは一般的には250 °C、から-80 °Cで操作され、より好ましくは25 °Cから-10 °Cで操作される。

【0036】

このリアクターはアウトレットポートへ管を付け加えることで延長することができる。この管はフッ素ガス耐性のあらゆる素材でつくることができる。ポリテトラフルオロエチレン(polytetrafluoroethylene) (PTFE) や、フッ素化エチレンポリマー(fluorinated ethylene polymer) (FEP)、パーフルオロアルコキシポリマー(perfluoroalkoxy polymer) (PFA)や、ニッケル、銅、アルミニウム、モネルやステンレススチールのような合金を用いた金属フッ化物で表層が形成されているような、フッ素ガスを通過させるあらゆる物質を用いることができる。管の内径は、一般的にリアクターの内径と同じである。管の長さは一般的には0.5 mから10 mであり、このましくは0.1 mから1 mであり、さらに好ましくは0.1 mから0.5 mである。管は、-80 °Cから250 °Cで操作され、より好ましくは100 °Cから200 °Cで操作される。

【0037】

本発明の実施例は以下の例示のために、詳細に述べる。

【0038】

[例1]

シクロヘキサン1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-ウンデカフルオロ-6-[1,2,2,3,3,3-ヘキサフルオロ-1-(トリフルオロメチル)プロパン](cyclohexane,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-undecafluoro-6-[1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-(trifluoromethyl)propane]))をここに示す方法で調製した。反応スキームを図6の式1に示す。シクロヘキサン-6-[1,1,1-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)プロパン](cyclohexane-6-[1,1,1-trifluoro-1-(trifluoromethyl)propane]))をフッ素をフルテック(flutec)に溶かした溶液と反応させた。この反応により、従来の方法ではフッ素化が難しいといわれるシクロヘキサンの三級炭素のフッ素化物を含む、多くの割合の過フッ化物が生成された。

【0039】

[例2]

硫黄ペンタフルオロ-3-ニトロベンゼン(sulfur pentafluoro-3-nitrobenzene)を、マイクロリアクター中でアセトニトリル中のビス3-ニトロフェニルスルフィド(bis(3-nitrophenylsulphide))溶液を窒素中の10%フッ素ガスと図2のように反応させることで生成した。生成物の収率は75%で、大きなフッ素転化率を示した。従来の大容量合成においては、生成物の収率は38%のオーダーであった。

【0040】

[例3]

エチルアセトアセテート(ethyl acetoacetate)は、図6の式3に示すように、フッ素ガスと反応して、化合物エチル2-フルオロアセトアセテート(ethyl 2-fluoroacetoacetate)を生成した。アセトアセテートはアセトニトリルに溶かし、図3に概略的に示したようにマイクロリアクター中で混合する前に、引き続いて-20℃に冷却した。フッ素転化率は90%以上であり、80%以上の収率が得られた。これと比較して、従来の大容量反応では60%から80%の低い収率で、フッ素転化率も低かった。

【0041】

[例4]

乾燥アセトニトリル(14 ml)中の4-ニトロフェニル硫黄トリフルオライド(4-nitrophenylsulphur trifluoride)溶液 (1.4 g, 6.5 mmol) を室温下、5 ml/hの速度でマイクロリアクターに供給した。同時に10 %フッ素を10 ml/minの速度でマイクロリアクターに供給した。液体生成物はフッ化ナトリウムとともに振とうし、残留しているフッ化水素を除去した。ロータリーエバポレーターでアセトニトリルの大部分を除去し、水で洗浄し、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、過剰の溶媒はロータリーエバポレーターで除去した。NMRスペクトルにより分析した結果、トリフルオロ硫黄化合物の44 % が転化し、図7の式1に示すように4-ニトロフェニル硫黄ペンタフルオライド(4-nitrophenyl sulphur pentafluoride)を生成した。 δ_F +61.2 ppm (d, J 145 Hz, SF, 4F), +80.5 ppm (quintet, J145 Hz, SF, 1F), M^+ 249

【0042】

[例5]

2,5ビス(2H-ヘキサフルオロプロピル)テトラヒドロフラン(2,5-bis(2H-hexafluoropropyl)tetrahydrofuran)(6.8 g, 18 mmol)を室温下、0.5 ml/h (0.85 g/h)の速度でマイクロリアクターにそそいだ。同時に窒素中の50 %フッ素ガスを15 ml/min (8倍過剰)で供給した。反応(図7の式2に示した)は16時間後に終了し、約8 mlの無色の生成物が得られた。生成物は水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ガスクロマトグラフィーマススペクトルとNMRスペクトルにより分析した結果、開始物質の全てが転化し、テトラフルオロ-2,5-ビス(2H-ヘキサフルオロプロピル)テトラヒドロフラン(tetrafluoro-2,5-bis(2H-hexafluoropropyl)tetrahydrofuran) (M^+ -19, 425)、ペンタフルオロ-2,5-ビス(2H-ヘキサフルオロプロピル)テトラヒドロフラン(pentafluoro-2,5-bis(2H-hexafluoropropyl)tetrahydrofuran) (M^+ -19, 443)、ヘキサフルオロ-2,5-ビス(2H-ヘキサフルオロプロピル)テトラヒドロフラン(hexafluoro-2,5-bis(2H-hexafluoropropyl)tetrahydrofuran) (M^+ -19, 461)を含む幾何異性体、立体異性体を生じた。 δ_F -75.8, -82.6 ppm (m, CF_3), -126.7 ppm (overlapping m, CF_2), -213.7 ppm (overlapping m, CH), δ_H 2.73 ppm (overlapping m, CH_2), 5.05 ppm (overlapping m, CH)

【0043】

[例6]

スクシニルクロリド(succinyl chloride)(2.8 g, 18 mmol)は0.5 ml/h(0.7 g/h)の速度で、同時に窒素中の50 %フッ素ガスは15 ml/min (8倍過剰)で室温においてマイクロリアクターに注ぎ、80 °Cに熱したニッケル管を通した。反応は4時間後に終了し、約2 mlの淡黄色の液体生成物を生じた(図7の式3に示す)。生成物はフッ化ナトリウムと共に振とうしてフッ化水素を除去し、NMRスペクトルにより分析した。その結果、開始物質のほとんど全てが転化し、ポリフッ素化合物(polyfluorinated product)の混合物が生成したことがわかった。 δ_F +40 ppm(s, O=CF), -102, -108 ppm(m, CF₂), -179.8, -193.3 ppm (m, CFH), δ_H 3.0, 3.5 ppm (m, CH₂), 5.5 ppm (m, CFH)

【0044】

[例7]

2,5ビス(2H-ヘキサフルオロプロピル)テトラヒドロフラン(2,5-bis(2H-hexafluoropropyl)tetrahydrofuran) (6.8 g, 18 mmol)を0 °Cにおいて、0.5 ml/h (0.85 g/h)の速度でマイクロリアクターにそそいだ。180 °Cに熱したニッケル管を通し、同時に窒素中の50 %フッ素を20 ml/min (10倍過剰)で供給した。反応(図7の式4に示した)は16時間後に終了し、約8 mlの無色の生成物が得られた。生成物は水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ガスクロマトグラフィーマススペクトルとNMRスペクトルにより分析した結果、開始物質の全てが転化し、パーフルオロ-2,5-ジプロピルテトラヒドロフラン(perfluoro-2,5-dipropyl tetrahydrofuran)のシスおよびトランス異性体を生じたことがわかった。

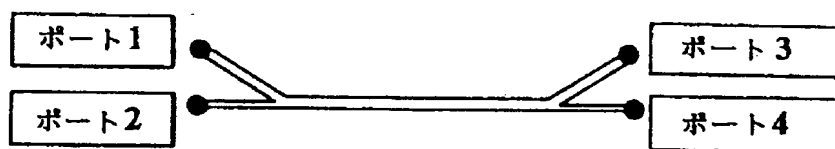
【0045】

[例8]

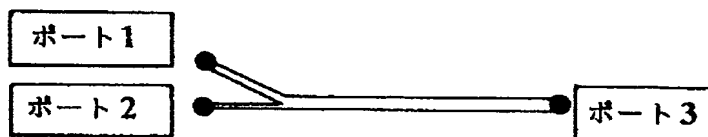
スクシニルクロリド(2.8 g, 18 mmol)は0.5 ml/h(0.7 g/h)の速度で、同時に窒素中の50 %フッ素ガスは15 ml/min (8倍過剰)で室温においてマイクロリアクターに注ぎ、180 °Cに熱したニッケル管を通した。反応(図7の式5に示す)は4時間後に終了し、約2 mlの無色の液体生成物を生じた(図7の式3に示す)。生成物はフッ化ナトリウムと共に振とうしてフッ化水素を除去し、NMRスペクトル

ルにより分析した。その結果、開始物質の全てが転化し、パーフルオロスクシニ
ルフルオリド(perfluoro-succinyl fluoride)が生成したことがわかった。

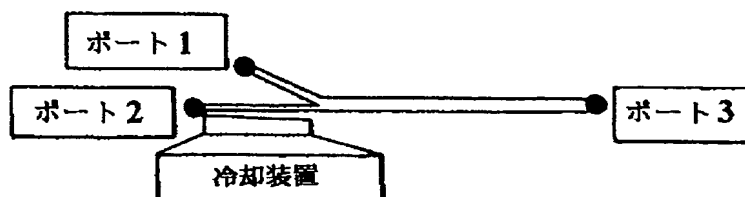
【図1】

*Fig. 1*

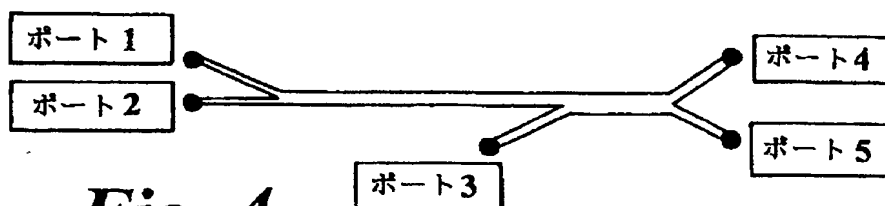
【図2】

*Fig. 2*

【図3】

*Fig. 3*

【図4】

*Fig. 4*

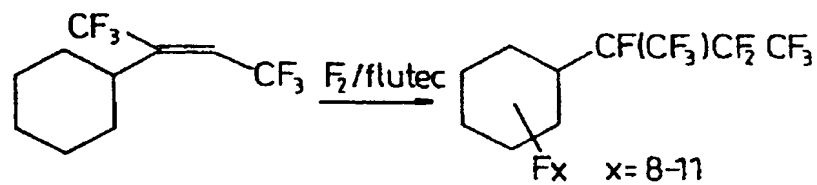
【図5】



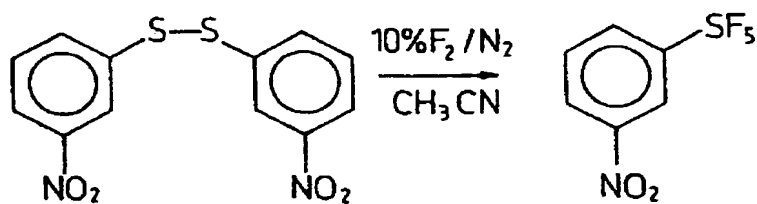
Fig. 5

【図6】

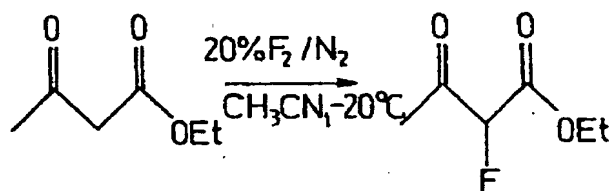
式1



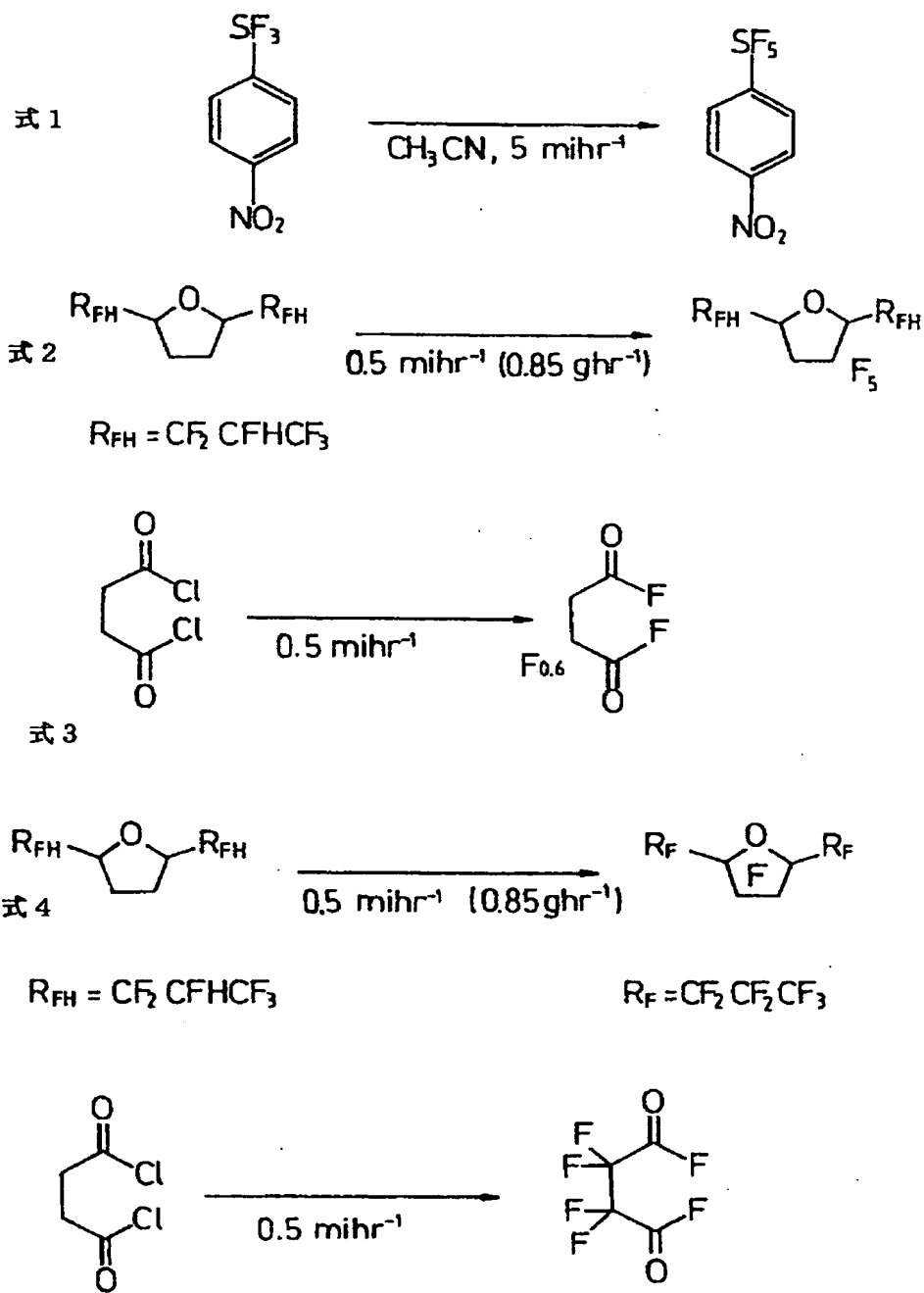
式2



式3

**Fig. 6**

【图7】

**Fig. 7**

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年1月6日(2000. 1. 6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 流路の各々に少なくとも二の流体を供給し、該流路は少なくとも二の流体が接する領域において通じており、該少なくとも二の流体が接する領域で、該少なくとも二の流体の間で化学反応が起こるように該流路に沿って該少なくとも二の流体を流し、該領域が流れの方向に対して垂直に10から10,000マイクロメートルの範囲の幅を有することを含み、少なくとも二の流体のうちの 하나가フッ素化される化合物を含み、少なくとも二の流体のうちの方がフッ素化試薬を含む、少なくとも二の流体の間でフッ素化反応実施方法。

【請求項2】 前記幅が10から500マイクロメートルの範囲である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記幅が10から200マイクロメートルの範囲である、請求項2に記載の方法。

【請求項4】 少なくとも二の混和性の流体が、おのおの独立して液体、気体、または超臨界流体である、請求項1から3のいずれかに記載の方法。

【請求項5】 エネルギーが前記領域に外部供給源から供給される、請求項1から4のいずれかに記載の方法。

【請求項6】 エネルギーが熱、光、電気エネルギーの少なくともひとつである、請求項5に記載の方法。

【請求項7】 エネルギーが反応を開始させるために提供される、請求項5および6に記載の方法。

【請求項8】 冷却が前記領域に適用される、請求項1から4のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】 反応が完了し、中間生成物を単離する前に反応を失活させる、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】 前記領域または該領域の近傍に固体触媒が位置する、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】 少なくとも二の混和性の流体のうちの少なくとも一が危険性または爆発性である、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】 フッ素化試薬がフッ素ガスである、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】 前記領域が実質的に流体のうちの一の流路全体を含む、請求項 1 から 12 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】 前記領域に、前記流体のうちの一が、実質的にもう一方またはそれ以外の流体を流路に対して横切る方向で囲むように配置されている、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】 前記領域の幅が0.75 mmから0.1 mmである、請求項 1 から 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】 前記領域の幅が0.5 mmから0.2 mmである、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】 前記領域の長さが150 mmから20 mmである、請求項 1 から 16 のいずれかに記載の方法。

【請求項 18】 前記領域の長さが100 mmから40 mmである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】 前記領域の幅に対する長さの比が200から80である、請求項 1 から 18 のいずれかに記載の方法。

【請求項 20】 前記領域の温度が、25 °Cから-10 °Cである請求項 1 から 19 のいずれかに記載の方法。

【請求項 21】 流体が前記領域から0.05 mから120 mの長さのチューブに送りこまれる、請求項 1 から 20 のいずれかに記載の方法。

【請求項 22】 前記チューブの長さが0.1 mから0.5 mである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項23】 前記チューブ内の温度が、100℃から200℃に保たれている、請求項21または22に記載の方法。

【請求項24】 請求項1に記載の複数の流路が、複数の化学反応が起こる領域を形成するように用いられている、少なくとも二の混和性の流体の間でのフッ素化反応の実施方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

【補正方法】変更

【補正内容】

【0001】

本発明は化学反応を実施する方法に関し、特に少なくとも二の流体のフッ素化反応に関するものである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正内容】

【0003】

本発明によると、各々の流路に少なくとも二の流体を供給し、該流路は少なくとも二の流体が接する領域において通じており、該少なくとも二の流体が接する領域で、該少なくとも二の流体の間で化学反応が起こるように、該流路に沿って該少なくとも二の流体を流し、該領域が流れの方向に対して垂直に、10~10,000マイクロメートルの範囲の幅を有することを含み、少なくとも二の流体のうちの一方がフッ素化される化合物を含み、少なくとも二の流体のうちのもう一方がフッ素化試薬を含む、少なくとも二の流体の間でフッ素化反応を実施する方法が提供される。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0010

【補正方法】 変更

【補正内容】

【0010】

この反応は、液体－液体反応、気液反応、気体－気体反応のいずれでもよく、また超臨界流体の反応をも含む。これらの流体は互いに混和性であってもなくてもよい。

流路が通じている領域は実質的に流体のうち一の流路全体を含む。流体のうち一方は、実質的にもう一方の流体の流れを横切る向きに囲む。

フッ素化反応は、化学反応が起こる複数の領域を形成する、複数の流路を用いて、本発明の方法によって実施することができる。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB 98/03285

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 12540 A (CENTRAL RESEARCH LABORATORIES) 2 May 1996 cited in the application see abstract see page 4, line 30 - line 33 see page 5, line 22 - page 6, line 2 see page 6, line 26 - line 31 see page 11, line 29 - page 13, line 12 see figures	1-6, 8, 14, 16-20
A	-----	15, 21-24
A	WO 97 00442 A (THE UNIVERSITY OF WASHINGTON) 3 January 1997 see abstract; claims; figures	1-25
A	WO 97 14497 A (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE) 24 April 1997 see abstract; claims -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 98/03285

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9612541 A	02-05-1996	AT 175362 T	15-01-1999
		AU 695237 B	13-08-1998
		AU 3703095 A	15-05-1996
		AU 699883 B	17-12-1998
		AU 3703195 A	15-05-1996
		CA 2203282 A	02-05-1996
		CA 2203283 A	02-05-1996
		DE 69507157 D	18-02-1999
		EP 0787029 A	06-08-1997
		EP 0790849 A	27-08-1997
		WO 9612540 A	02-05-1996
		JP 10507406 T	21-07-1998
		JP 10507962 T	04-08-1998
WO 9612540 A	02-05-1996	AT 175362 T	15-01-1999
		AU 695237 B	13-08-1998
		AU 3703095 A	15-05-1996
		AU 699883 B	17-12-1998
		AU 3703195 A	15-05-1996
		CA 2203282 A	02-05-1996
		CA 2203283 A	02-05-1996
		DE 69507157 D	18-02-1999
		EP 0787029 A	06-08-1997
		EP 0790849 A	27-08-1997
		WO 9612541 A	02-05-1996
		JP 10507406 T	21-07-1998
		JP 10507962 T	04-08-1998
WO 9700442 A	03-01-1997	AU 6541596 A	15-01-1997
		CA 2222126 A	03-01-1997
		EP 0839318 A	06-05-1998
WO 9714497 A	24-04-1997	US 5811062 A	22-09-1998
		AU 1073497 A	07-05-1997
		EP 0862493 A	09-09-1998

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 エザートン, マルコム・ジョン
イギリス国、ビーアール4 0エックスジェイ
ブレストン、ソルウィック、スプリングフィールドズ

(72)発明者 ホームズ, ロバート・ジー・ジー
イギリス国、シーエイ24 3ジェイゼット
カンブリア、ムーア・ロウ、ウェストレイクス・サイエンス・アンド・テクノロジー・パーク、ウェストレイクス・リサーチ・インスティテュート

(72)発明者 チェンバーズ, リチャード・ディッキンソン
イギリス国、ディーエイチ1 3エルイー
ダーラム、サウス・ロード、ユニヴァーシティ・オヴ・ダーラム、デパートメント・オヴ・ケミストリー

(72)発明者 スピンク, ロバート
イギリス国、ディーエイチ1 3エルイー
ダーラム、サウス・ロード、ユニヴァーシティ・オヴ・ダーラム、デパートメント・オヴ・ケミストリー

Fターム(参考) 4G075 AA02 AA53 AA54 AA62 AA63
BA06 BA10 BD12 BD13 BD15
CA02 CA03 CA05 CA12 CA32
CA54 CA65 EA06 EB50 FA01
FB02
4H006 AA02 AC30 BD20